

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**DIPHERELINE S.R. 22,5 mg, prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem**

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje triptorelini embonas ekvivalentní 22,5 mg triptorelinum.

Po rekonstituci ve 2 ml rozpouštědla obsahuje 1 ml suspenze 11,25 mg triptorelinu.

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík v množství méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v lahvičce.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi s prodlouženým účinkem.

Prášek: bílý až téměř bílý prášek

Rozpouštědlo: čirý roztok

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Diphereline S.R. 22,5 mg je indikován k léčbě místně pokročilé nebo metastatické, hormon-dependentní rakoviny prostaty.

#### 4.2. Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka Diphereline S.R. 22,5 mg je 22,5 mg triptorelinu (1 lahvička) podaná každých 6 měsíců (24 týdnů) jako jedna intramuskulární injekce.

Stejně jako u jiných přípravků podávaných injekčně by se mělo místo injekce pravidelně střídat.

Jelikož je Diphereline S.R. 22,5 mg suspenze mikrogranulí, je třeba se striktně vyvarovat nechtěné intravaskulární injekci.

Diphereline S.R. 22,5 mg se musí podávat pod dohledem lékaře.

U pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením není nutné upravovat dávku.

Bezpečnost a účinnost Diphereline S.R. 22,5 mg nebyla stanovena u novorozenců, kojenců, dětí a adolescentů, proto není Diphereline S.R. 22,5 mg indikován pro použití u této populace.

#### 4.3. Kontraindikace

Diphereline S.R. 22,5 mg je kontraindikován u pacientů se známou přecitlivělostí na triptorelin, na GnRH (gonadotropin releasing hormone), na jiná analoga agonistů GnRH nebo na kteroukoli složku léčivého přípravku Diphereline S.R. 22,5 mg.

#### 4.4. Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Triptorelin, tak jako jiní agonisté GnRH, nejprve působí přechodné zvýšení hladiny sérového testosteronu. Jako následek může dojít v prvních týdnech léčby v izolovaných případech k přechodnému zhoršení známek a symptomů rakoviny prostaty. Během iniciační fáze léčby by se mělo zvážit přidání vhodného anti-androgenu za účelem zamezení počátečního vzestupu hladin sérového testosteronu a zamezení zhoršení klinických příznaků.

Malé množství pacientů může prodělat vzplanutí nádoru a dočasný vzestup bolestí souvisejících s rakovinou (metastatická bolest), což může být zvládnuto symptomaticky.

Stejně jako u jiných agonistů GnRH byly pozorovány izolované případy komprese míchy a uretrální obstrukce. Pokud se vyvine komprese míchy nebo renální poškození, měla by se zahájit standardní léčba těchto komplikací a v extrémních případech by se měla zvážit bezprostřední chirurgická kastrace. Pozorné sledování je indikováno

během prvních týdnů léčby zvláště u pacientů s metastázami obratlů, s rizikem komprese míchy a u pacientů s obstrukcí močových cest.

Po chirurgické kastraci nenavodí triptorelin žádný další pokles sérových hladin testosteronu.

Dlouhodobá androgenní deprivace ať již bilaterální orchiektomií nebo podáváním analog GnRH je spojena se zvýšeným rizikem ztráty kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí.

Kromě toho bylo z epidemiologických dat pozorováno, že pacienti mohou mít metabolické změny (například intoleranci glukózy) nebo zvýšené riziko kardiovaskulární nemoci během léčebné androgenní deprivace. Avšak prospektivní data nepotvrdila spojení mezi léčbou analogy GnRH a zvýšením kardiovaskulární mortality. Pacienti se zvýšeným rizikem metabolických nebo kardiovaskulárních nemocí by měli být pozorně vyhodnoceni před započatím léčby a adekvátně monitorováni během léčebné androgenní deprivace.

Léčba analogy GnRH může odhalit přítomnost dříve nezjištěného adenomu hypofýzy z gonadotropních buněk. Pituitární apoplexie je charakterizována náhlou bolestí hlavy, poruchou vízu a oftalmoplegií.

Pozornosti je třeba u pacientů léčených antikoagulancii z důvodu možného rizika hematomu v místě injekce.

Podání triptorelinu v terapeutických dávkách má za následek potlačení hypofyzárního-gonadálního systému. Normální funkce je obvykle obnovena po zastavení léčby. Diagnostické testy hypofyzárních-gonadálních funkcí prováděné během léčby a po přerušení léčby analogy GnRH mohou proto být zavádějící.

Diphereline S.R. 22,5 mg obsahuje méně než 1 mmol natria v 1 dávce, což v podstatě znamená „bez natria“.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly hlášeny žádné interakce mezi Diphereline S.R. 22,5 mg a jinými léčivými přípravky.

#### **4.6. Těhotenství a kojení**

Diphereline S.R. 22,5 mg není indikován k použití u žen.

Studie u zvířat ukázaly účinek na reprodukční parametry (viz bod 5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti).

#### **4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Nebyly prováděny žádné studie účinků ovlivňujících schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů. Avšak určité nežádoucí účinky jako je závrať, somnolence, epileptické křeče a abnormální vízus by mohly narušit schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

#### **4.8. Nežádoucí účinky**

Jelikož pacienti s místně pokročilou nebo metastatickou hormon-dependentní rakovinou prostaty jsou obecně staří a mají jiné nemoci, se kterými se často setkáváme v takto staré populaci, více než 90 % pacientů zařazených do klinických studií hlásilo nežádoucí účinky a často je obtížné vyhodnotit kauzalitu. Tak jak vidíme u léčby jinými agonisty GnRH a po chirurgické kastraci, nejčastěji pozorované nežádoucí účinky spojené s triptorelinem byly v důsledku jeho očekávaných farmakologických účinků: iničiální vzestup hladin testosteronu následovaný téměř kompletním potlačením testosteronu. Tyto účinky pozorované u zhruba 50 % pacientů zahrnovaly návaly horka, impotenci a zhoršené libido. S výjimkou imuno-alerických reakcí (vzácné) a reakcí v místě injekce (< 5 %) je o všech ostatních nežádoucích účincích známo, že souvisejí se změnou testosteronu.

Následující nežádoucí reakce byly hlášeny jako přinejmenším „možná související“ s léčbou triptorelinem. O většině z těchto nežádoucích účinků je známo, že souvisejí s biochemickou nebo chirurgickou kastrací.

Frekvence těchto nežádoucích reakcí je klasifikována následovně:

velmi časté ( $\geq 10\%$ ), časté ( $\geq 1\%$ ,  $<10\%$ ), méně časté ( $\geq 0,1\%$ ,  $<1\%$ ), vzácné ( $\geq 0,01\%$ ,  $<0,1\%$ ), velmi vzácné ( $<0,01\%$ ).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>) nebo</b>
---------------------------------	---	--	---	--

				<b>velmi vzácné (<math>&lt; 1/10000</math>).</b>
<i>Reakce v místě aplikace</i>		bolest v místě injekce	reakce a zánět v místě injekce	
<i>Celkové poruchy</i>	návaly horka	bolest zad, bolest, bolest nohy, únava, bolest hrudníku, astenie, periferní edém, edém nohou	malátnost, alergie, mdloby	bolest hráze
<i>Srdeční poruchy</i>		hypertenze, druhotný edém	hypotenze	ischemie myokardu
<i>Endokrinní poruchy</i>	redukováná velikost pohlavních orgánů	bolavé prsy u muže, gynekomastie	mastitida u muže	
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		zácpa, nauzea; průjem, bolest břicha, dyspepsie	zvracení, tenesmus, gastroezofageální reflux	
<i>Speciální smyslové poruchy</i>				změna chuti
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>		abnormální jaterní funkce	cholestatická hepatitida	
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>			anemie	lymfadenopatie
<i>Poruchy destiček, krvácení a srážení</i>			plicní embolie	
<i>Poruchy cévní (extrakardiální)</i>			hluboká tromboflebitida	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		zvýšená alkalická fosfatáza, dna	hyperglykémie, zvýšená urea v krvi, diabetes mellitus, zvýšený neproteinový dusík, zvýšení hmotnosti	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy</i>	bolest skeletu	artralgie, myalgie	artróza, svalová slabost	patologická fraktura, hypestésie, komprese míchy
<i>Novotvary</i>		vzplanutí tumoru		

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100, &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1000, &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10000, &lt; 1/1000</math>) nebo velmi vzácné (<math>&lt; 1/10000</math>).</b>
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolest hlavy, závrať, křeče nohou	parestésie, spavost	epileptické křeče
<i>Psychické poruchy</i>		nespavost, impotence, anorexie, snížené libido	deprese, nervozita, amnesie, euforie	
<i>Poruchy reprodukčního systému</i>			Prostatické poruchy, poruchy varlat	
<i>Respirační poruchy</i>		kašláni, dušnost, faryngitida	rýma	
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		vyrážka	alopecie, kožní poruchy, ekzém, pruritus konečníku, bulózní erupce, zvýšené pocení	kopřivka, reakce fotosenzitivity

<i>Poruchy oka</i>		bolesti očí, konjunktivitida		abnormální vidění, edém papily, defekt zorného pole
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			tinnitus	
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		dysurie, retence moči	uretrální poruchy, močová inkontinence, časté močení, hematurie, infekce močových cest, abnormální renální funkce, bolest ledvin, noční močení	
<i>Druhotné okolnosti</i>			Pooperační bolest	

Triptorelin způsobuje přechodné zvýšení cirkulujících hladin testosteronu během prvního týdne po iniciální injekci přípravku s prodlouženým uvolňováním. S tímto počátečním zvýšením cirkulujících hladin testosteronu může malé procento pacientů (< 5 %) prodělat zhoršení známek a symptomů jejich rakoviny prostaty, obvykle manifestované zvýšením bolesti spojené s rakovinou, jež může být zvládnuta symptomaticky (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití). Objevily se izolované případy exacerbace symptomů nemoci, buď uretrální obstrukce nebo komprese míchy metastázami. Proto by pacienti s metastatickými obratlovými lézemi a/nebo s obstrukcí horního nebo dolního močového traktu měli být důkladně sledováni během prvních několika týdnů léčby.

Použití syntetických analog GnRH k léčbě rakoviny prostaty může být spojeno se zvýšenou ztrátou kostní hmoty, což může vést k osteoporóze a zvýšenému riziku fraktury kostí. To může rovněž vést k nesprávné diagnóze kostních metastáz.

Léčba analogy GnRH může odhalit přítomnost dříve nezjištěného adenomu hypofýzy z gonadotropních buněk. Pituitární apoplexie je charakterizována náhlou bolestí hlavy, poruchou vizu a oftalmoplegií (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

U pacientů podstupujících léčbu analogem GnRH byl hlášen zvýšený počet lymfocytů. Tato sekundární lymfocytóza patrně souvisí s kastrací navozenou GnRH a patrně to signalizuje, že gonadální hormony jsou zapojeny do involuce thymu.

Byly hlášeny přecitlivělost a anafylaktické reakce na triptorelin.

#### **4.9. Předávkování**

Farmaceutické vlastnosti Diphereline S.R. 22,5 mg a jeho způsob podání činí náhodné nebo chtěné předávkování nepravděpodobným. Nejsou žádné zkušenosti s předávkováním u člověka. Zvířecí testy naznačují, že po vyšších dávkách Diphereline S.R. 22,5 mg nebudou evidentní žádné jiné účinky než zamýšlené terapeutické účinky na koncentrace sexuálních hormonů a na reprodukční trakt. Jestliže se objeví předávkování, mělo by být zvládnuto symptomaticky.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Hormony a příbuzné látky, analog gonadotropin-releasing hormonu.  
ATC kód L02AE04.

#### *Mechanismus působení a farmakodynamický účinek*

Triptorelin, agonista GnRH, působí jako mocný inhibitor sekrece gonadotropinů při kontinuálním podání a v terapeutických dávkách. U jedinců mužského pohlaví studie u zvířat a lidí ukázaly, že po podání triptorelinu dojde k iniciálnímu a přechodnému zvýšení cirkulujících hodnot luteinizačního hormonu (LH), folikulostimulačního hormonu (FSH) a testosteronu.

Avšak chronické a kontinuální podávání triptorelinu má za následek sníženou sekreci LH a FSH potlačení testikulární a ovariální steroidogeneze. Redukce hladin sérového testosteronu na rozsah běžně pozorovaný u chirurgicky kastrováných mužů se objevuje zhruba 2-4 týdny po zahájení léčby. Diphereline S.R. 22,5 mg je navržen k dodání 22,5 mg triptorelinu

během 6-ti měsíčního období. Jakmile je na konci prvního měsíce dosaženo kastráční hladiny testosteronu, udržují se tyto sérové hladiny testosteronu, dokud pacienti dostávají své injekce každých 24 týdnů.

Toto má za následek průvodní atrofii sexuálních orgánů. Tyto účinky jsou obecně reverzibilní při přerušení léčebného přípravku. Účinnost léčby může být monitorována měřením sérové hladiny testosteronu a prostatického specifického antigenu. Jak se ukázalo během programu klinických studií, u Diphereline S.R. 22,5 mg byl medián relativního snížení PSA v 6 měsících 97 %.

U zvířat vedlo podání triptorelinu k inhibici růstu některých hormon-senzitivních tumorů prostaty v experimentálních modelech.

### Klinická účinnost

Podání Diphereline S.R. 22,5 mg pacientům s pokročilou rakovinou prostaty jako intramuskulární injekce celkem 2 dávek (12 měsíců) vedlo k dosažení kastráčních hladin testosteronu v 97,5 % pacientů po 4 týdnech a udržení kastráčních hladin testosteronu u 93 % pacientů od 2. měsíce do 12. měsíce léčby.

## **5.2. Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce:

Po jedné intramuskulární injekci Diphereline S.R. 22,5 mg u pacientů s rakovinou prostaty bylo  $t_{max}$  3 (2 – 12) hodiny a  $C_{max}$  (0 – 169 dní) bylo 40,0 (22,2 – 76, 8) ng/ml. Triptorelin se neakumuloval po dobu 12 měsíců léčby.

### Distribuce:

Výsledky farmakokinetického výzkumu vedeného u zdravých mužů ukazuje, že po intravenózním bolusovém podání je triptorelin distribuován a eliminován podle 3-kompartimentového modelu a odpovídající poločas byl zhruba 6 minut, 45 minut a 3 hodiny.

Distribuční objem triptorelinu v ustáleném stavu po intravenózním podání 0,5 mg triptorelinu acetátu je u zdravých dobrovolníků mužského pohlaví zhruba 30 l. Jelikož neexistují důkazy o tom, že by se triptorelin v klinicky relevantních koncentracích vázal na plazmatické bílkoviny, jsou interakce léčivých přípravků zahrnující přemístění na vazné místo nepravděpodobné.

### Biotransformace:

Metabolity triptorelinu nebyly u člověka určovány. Avšak farmakokinetická data u člověka naznačují, že fragmenty s C-terminálem produkované tkáňovou degradací jsou buď kompletně odbourány v tkáních nebo jsou rychle dále degradovány v plazmě, nebo odstraněny ledvinami.

### Eliminace:

Triptorelin je eliminován jak játry tak ledvinami. Po intravenózním podání 0,5 mg triptorelinu zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví bylo 42 % dávky vyloučeno do moči jako intaktní triptorelin, jenž se zvýšil na 62 % u pacientů s jaterním poškozením. Jelikož clearance kreatininu ( $Cl_{creat}$ ) činila u zdravých dobrovolníků 150 ml/min a jen 90 ml/min u jaterního poškození, ukazuje to, že játra jsou hlavním místem eliminace triptorelinu. U těchto zdravých dobrovolníků skutečný konečný poločas triptorelinu byl 2,8 hod a celková clearance triptorelinu byla 212 ml/min, přičemž ta byla závislá na kombinaci hepatální a renální eliminace.

### Speciální populace:

Po intravenózním podání 0,5 mg triptorelinu subjektům se středně závažnou renální insuficiencí ( $Cl_{creat}$  40 ml/min) byl eliminační poločas triptorelinu 6,7 hod, u subjektů se závažnou renální insuficiencí ( $Cl_{creat}$  8,9 ml/min) byl 7,81 hod. a u pacientů s poškozením jaterních funkcí ( $Cl_{creat}$  89,9 ml/min) byl 7,65 hod.

Účinky věku a rasy na farmakokinetiku triptorelinu nebyly systematicky studovány. Avšak farmakokinetická data získaná od zdravých dobrovolníků mužského pohlaví ve věku 20 – 22 let se zvýšenou clearancí kreatininu (zhruba 150 ml/min) nasvědčovaly, že u mladých lidí byl triptorelin eliminován dvakrát rychleji. To souvisí se skutečností, že clearance triptorelinu koreluje s celkovou clearancí kreatininu, o níž je známo, že klesá s věkem.

Z důvodu široké bezpečnostní hranice triptorelinu a jelikož Diphereline S.R. 22,5 mg je forma s prodlouženým uvolňováním, nedoporučuje se žádná úprava dávky u pacientů s renálním nebo hepatálním poškozením.

#### Vztah farmakodynamiky/farmakokinetiky:

Vztah farmakodynamiky/farmakokinetiky triptorelinu není přímo hodnotitelný, jelikož je nelineární a závislý na čase. Po akutním podání novým subjektům tak triptorelin indukuje zvýšení odpovědi LH a FSH závislé na dávce. Když se podá jako forma s prodlouženým uvolňováním, stimuluje triptorelin během prvních dní po podání sekreci LH a FSH a následně sekreci testosteronu. Jak ukazují výsledky různých studií bioekvivalence, maximálního vzestupu testosteronu je dosaženo po asi 4 dnech s ekvivalentním  $c_{max}$ , jež je nezávislé na poměru uvolňování triptorelinu. Tato iniciální odpověď se neudrží navzdory kontinuálnímu vystavení triptorelinu a je následována progresivním a ekvivalentním snížením hladin testosteronu. Také v tomto případě rozsah vystavení triptorelinu se může významně měnit, aniž by to ovlivnilo celkový účinek na sérové hladiny testosteronu.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Toxicita triptorelinu vůči extragenitálním orgánům je nízká.

Pozorované účinky převážně souvisely s exacerbací farmakologických účinků triptorelinu.

U studií chronické toxicity s klinicky relevantními dávkami indukoval triptorelin makro- a mikroskopické změny reprodukčních orgánů samců potkanů, psů a opic. Tyto byly považovány za reakci na potlačenou funkci gonád způsobenou farmakologickou aktivitou sloučeniny. Změny byly zčásti zvráceny během zotavení. Po subkutánním podání 10 µg/kg potkanům 6. až 15. den gestace, triptorelin nevyvolal žádný embryotoxický, teratogenní ani žádný jiný účinek na vývoj potomstva (F1 generace) nebo jejich reprodukční výkon. Při 100 µg/kg byla pozorována redukce nárůstu hmotnosti matek a zvýšený počet resorpcí.

Triptorelin není mutagenní in vitro ani in vivo. U myši se neukázal žádný onkogenní účinek triptorelinu v dávce až do 6 000 µg/kg po 18 měsících léčby. 23-měsíční studie karcinogenicity u potkanů ukázala téměř 100% incidenci benigního hypofyzárního tumoru v každé dávkové hladině, vedoucí k předčasné smrti. Zvýšená incidence hypofyzárních tumorů u potkanů je častý efekt spojený s léčbou analogem GnRH. Klinická relevance tohoto není známa.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

#### Prášek:

Polyglaktin,  
mannitol,  
sodná sůl karmelosy,  
polysorbát 80.

#### Rozpouštědlo:

Voda na injekci.

### **6.2. Inkompatibility**

Vzhledem k absenci studií kompatibility nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky

Použijte bezprostředně po přípravě suspenze.

Z mikrobiologického hlediska by měla být injekční suspenze připravená k použití použita okamžitě.

Pokud není použita okamžitě, po smíchání jsou doba a podmínky uchovávání na zodpovědnosti uživatele a neměly by být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C.

### **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Podmínky uchovávání připravené suspenze viz bod 6.3.

### **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Lahvička 6 ml s přepážkou (sklo typu I) s bromobutylovou zátkou a aluminiovým uzávěrem.

Ampule (sklo typu I) obsahující 2 ml sterilního rozpouštědla k přípravě suspenze.

Krabička:

1 lahvička, 1 ampule a 1 blister obsahující 1 injekční stříkačku a 2 injekční jehly.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Suspenze se připraví bezprostředně před použitím. Použije se pouze dodané rozpouštědlo. Homogenní mléčná suspenze pro injekci vznikne jemným kýváním. Je třeba přísně dodržet instrukce pro přípravu uvedené dále a v příbalové informaci.

Pouze pro jednorázové použití. Jakákoli nepoužitá suspenze by měla být znehodnocena.

Použité injekční jehly by měly být odstraněny do určené nádoby na ostré předměty. Jakýkoli zbytek přípravku by měl být znehodnocen.

Prášek se ředí 2 ml vody na injekci.

Za pomoci jedné z injekčních jehel se nasaje veškeré rozpouštědlo do dodané injekční stříkačky a přeneso se do lahvičky obsahující prášek. S lahvičkou se má jemně zakývat až do úplného rozpuštění prášku a získání homogenní mléčné suspenze. Získaná suspenze je pak natažena zpět do injekční stříkačky. Poté se vymění injekční jehla a suspenze by se měla bezprostředně injikovat.

Pokud se suspenze nepodá bezprostředně po naředění, měla by být zlikvidována. Viz též bod 6.3.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92650 Boulogne Billancourt Cedex, Francie

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)**

56/134/11-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

16.2.2011

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16.2.2011